



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

AVIS

16 décembre 2009

**INTRINSA 300 microgrammes/24 heures, dispositif transdermique  
B/8 – (CIP : 376 704 4)**

**PROCTER & GAMBLE PHARMACEUTICALS FRANCE**

Testostérone

Code ATC (2009) : G03BA03

Liste I

Date de l'AMM : 28 juillet 2006 (procédure centralisée, pays rapporteur : Suède).  
Dernier rectificatif : 16 septembre 2008.

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités

Direction de l'Évaluation Médicale, Économique et de Santé Publique

## 1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 1.1. Principe actif

Testostérone

### 1.2. Originalité

Premier traitement hormonal substitutif androgénique proposé aux femmes ayant une baisse du désir sexuel après ablation chirurgicale des deux ovaires et de l'utérus (ménopause chirurgicalement induite).

### 1.3. Indication

« INTRINSA est indiqué en association à une estrogénothérapie, dans le traitement de la baisse de désir sexuel chez des femmes qui ont subi une ovariectomie bilatérale et une hystérectomie (ménopause induite chirurgicalement). »

### 1.4. Posologie et modalités d'administration

« La dose journalière recommandée de testostérone est de 300 microgrammes. Cette dose est obtenue en appliquant le dispositif transdermique deux fois par semaine sans interruption. Remplacer le dispositif transdermique tous les 3 à 4 jours. Assurer une rotation des sites d'application en respectant un intervalle d'au moins 7 jours entre deux applications au même endroit. N'utiliser qu'un seul dispositif transdermique à la fois.

Appliquer la face adhésive du dispositif transdermique sur une zone de peau propre et sèche, sur la partie inférieure de l'abdomen, sous la taille. Ne pas appliquer les dispositifs transdermiques sur les seins ni sur d'autres parties du corps. Il est recommandé de choisir une zone de peau avec peu de plis et qui ne soit pas couverte par des vêtements serrés. Le site d'application ne doit pas être gras, lésé ou irrité. Pour éviter d'interférer avec les propriétés adhésives d'Intrinsa, ne pas appliquer de crèmes, lotions ou poudre sur la peau au niveau du site d'application du dispositif transdermique.

Appliquer le dispositif transdermique immédiatement après l'ouverture du sachet-dose et le retrait des deux parties de la feuille protectrice amovible. Appuyer fermement sur le dispositif transdermique pendant environ 10 secondes afin de garantir un bon contact avec la peau, en particulier en périphérie. Si une partie du dispositif transdermique se décolle, appliquer une pression à cet endroit. Si le dispositif transdermique se détache prématurément, il peut être réappliqué. S'il ne peut être réappliqué, appliquer un nouveau dispositif transdermique à un autre emplacement. Dans tous les cas, les jours de remplacement du dispositif seront maintenus. Le dispositif transdermique est conçu pour rester en place pendant la douche, le bain, la natation ou les exercices physiques.

#### Estrogénothérapie concomitante

Les conditions d'utilisation et les restrictions associées à un traitement par estrogènes doivent être vérifiées avant l'instauration du traitement par Intrinsa et lors des réévaluations de routine du traitement. L'utilisation d'Intrinsa n'est recommandée que lorsqu'un traitement par estrogènes est jugé nécessaire (c'est-à-dire à la dose minimale efficace pendant la plus courte durée possible).

L'utilisation d'Intrinsa est déconseillée chez les patientes traitées par des estrogènes conjugués équins car l'efficacité n'a pas été démontrée (voir rubriques 4.4 et 5.1).

### Durée du traitement

La réponse au traitement par Intrinsa doit être évaluée dans les 3 à 6 mois qui suivent son instauration afin de déterminer s'il est justifié de poursuivre le traitement. Chez les patientes sans bénéfice significatif, le traitement doit être réévalué et son arrêt envisagé.

L'efficacité et la sécurité d'Intrinsa n'ont pas été évaluées dans des études portant sur une durée de plus d'un an, il est donc recommandé de procéder à une évaluation du traitement tous les 6 mois.

### *Enfants et adolescents :*

Il n'y a pas d'indication à l'utilisation d'Intrinsa chez les enfants et adolescents. »

## 2. MEDICAMENTS COMPARABLES

### **2.1. Classement ATC (2009)**

G	:	Système génito-urinaire et hormones sexuelles
G03	:	Hormones sexuelles et modulateurs du système génital
G03B	:	Androgènes
G03BA	:	Dérivés du 3-oxoandrostène
G03BA03	:	Testostérone

### **2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique**

#### **2.2.1. Médicaments strictement comparables**

Il n'existe pas de médicament strictement comparable.

#### **2.2.2. Médicaments non strictement comparables**

Il n'existe pas de médicament non strictement comparable.

### **2.3. Médicaments à même visée thérapeutique**

Il n'existe pas de médicament à même visée thérapeutique.

### 3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le laboratoire a déposé deux études de phase III : INTIMATE SM-1<sup>1</sup> et INTIMATE SM-2<sup>2</sup>, Ces études ont été réalisées selon le même protocole.

#### 3.1. Efficacité

##### 3.1.1. Méthode

Objectif :

L'objectif principal de ces études était d'évaluer l'efficacité du patch de testostérone délivrant 300 µg / 24h par rapport à un patch placebo chez des femmes en ménopause chirurgicale ayant un trouble du désir sexuel avec souffrance psychologique et recevant un traitement hormonal substitutif estrogénique.

Schéma des études :

Chaque étude comprenait une période randomisée, en double aveugle et en groupes parallèles, contrôlée versus placebo suivie d'une période ouverte pendant laquelle toutes les patientes recevaient le traitement actif.

Critères d'inclusion :

- ménopause chirurgicale (double ovariectomie) avec hystérectomie
- baisse de désir sexuel
- estrogénothérapie équilibrée depuis plus de 3 mois
- relation de couple stable
- patientes capables d'exprimer leurs préoccupations vis-à-vis de leur sexualité

Critères de non-inclusion :

- tumeur mammaire, tumeur du col de l'utérus
- trouble physique autre qu'une baisse de testostérone ou trouble psychologique pouvant induire une baisse du désir sexuel
- prise de médicaments ou de compléments alimentaires susceptibles d'influencer la fonction sexuelle.

Traitement :

Au cours de la période en double aveugle, les patientes ont reçu pendant 24 semaines soit un patch délivrant 300 µg/24h de testostérone soit un patch placebo.

Les patientes ont appliqué le patch au bas de l'abdomen deux fois par semaine, suivant les recommandations du RCP. L'observance a été vérifiée au cours des études.

Au cours de la période ouverte, toutes les patientes ont reçu le traitement actif pendant 28 semaines.

L'estrogénothérapie substitutive (orale ou transdermique) devait être maintenue stable pendant la durée de l'étude.

<sup>1</sup> Simon J et al. Testosterone patch increases sexual activity and desire in surgically menopausal women with hypoactive sexual desire disorder. J Clin Endocrinol Metab 2005 ; 90: 5226-33.

<sup>2</sup> Buster JE et al. Testosterone patch for low sexual desire in surgically menopausal women: a randomized trial. Obstet Gynecol 2005 ; 105 : 944-52.

Critères de jugement :

Le critère de jugement principal était l'augmentation de la fréquence sur 4 semaines de toute activité sexuelle satisfaisante entre le début de l'étude et la fin de la période en double aveugle (semaines 21 - 24). Ce critère a été mesuré à l'aide du journal d'activité sexuelle Sexual Activity Log © (SAL)<sup>3</sup>.

Les principaux critères secondaires de jugement étaient les modifications par rapport au début de l'étude :

- des résultats de la partie concernant le désir sexuel du questionnaire PFSF<sup>4</sup>
- des résultats du questionnaire PDS<sup>5</sup>

Méthode statistique :

Le nombre de sujets nécessaires a été estimé à 250 patientes par groupe à l'aide des éléments suivants : analyse bilatérale  $\alpha = 0,05$ , puissance = 90%, différence moyenne entre les groupes de 0,34 sur l'activité sexuelle satisfaisante par semaine. L'analyse a été effectuée en intention de traiter sur la dernière mesure observée. Les tests statistiques utilisés ont été l'analyse de la covariance (ANCOVA) et le test de Wilcoxon.

### 3.1.2. Résultats

Effectifs et caractéristique principales à l'inclusion (cf *tableau 1*)

Tableau 1

Etudes INTIMATE	SM-1		SM-2	
	Placebo n=279	INTRINSA n=283	Placebo n=266	INTRINSA n=267
Age moyen, ( $\pm$ ET)	48,9 ( $\pm$ 7,36)	49,2 ( $\pm$ 7,72)	49,5 ( $\pm$ 7,55)	48,3 ( $\pm$ 7,45)
Estrogénothérapie à l'inclusion :				
Voie orale, n (%)	208 (75)	209 (74)	217 (82)	212 (80)
Voie transdermique, n (%)	71 (25)	74 (26)	49 (18)	54 (20)
Ancienneté de l'ovariectomie ( $\pm$ ET)	8,2 (6,65)	8,7 (7,01)	9,1 (7,21)	8,9 (7,35)

<sup>3</sup> Journal d'activité sexuelle (Sexual Activity Log ; SAL) : recueil de la fréquence des activités sexuelles, orgasmes et activités sexuelle satisfaisantes au cours des 7 jours précédents

<sup>4</sup> Profil de la fonction sexuelle féminine (Profile of Female Sexual Function® ; PFSF) : questionnaire psychométrique rempli de façon rétrospective, tous les 30 jours et permettant de mesurer la baisse de désir sexuel avec souffrance psychologique. Le questionnaire comprend 37 rubriques classées en sept groupes : désir, excitation, plaisir, orgasme, préoccupations face à sa sexualité, réceptivité sexuelle et image de soi.

<sup>5</sup> Echelle de souffrance psychologique personnelle (Personal Distress Scale® ; PDS) : journal, rempli de façon rétrospective tous les 30 jours, dont les sept rubriques permettent de mesurer la souffrance associée à la baisse de la libido.

Critère principal de jugement :

Une différence significative a été mise en évidence entre INTRINSA et le placebo pour l'augmentation de la fréquence sur 4 semaines de toute activité sexuelle satisfaisante entre le début et la fin de la période en double aveugle (semaine 24) dans les 2 études (cf tableaux 2 et 3).

Tableau 2 : Etude SM-1 - critère principal de jugement

	Placebo n=273	INTRINSA n=276
Score moyen à l'inclusion (± SE)	2,94 (± 0,19)	2,82 (± 0,15)
Score moyen en fin d'étude (± SE)	3,92 (± 0,27)	4,92 (± 0,30)
Différence moyenne intra-groupe (± SE)	0,98 (± 0,19)	2,10 (± 0,25)
Différence moyenne entre groupes (IC 95%)	1,11 (0,50 ; 1,73)*	
Ecart entre les moyennes des moindres carrés (IC 95%)	1,15 (0,54 ; 1,77)†	

\* p=0,0011 test de Wilcoxon ; † : p=0,0003 ANCOVA augmentation de fréquence ajustée sur le traitement, l'âge, la voie d'administration de l'estrogène, le regroupement des centres et le taux de base d'activité sexuelle ; SE : écart type de la moyenne

Tableau 3 : Etude SM-2 - critère principal de jugement

	Placebo n=255	INTRINSA n=258
Score moyen à l'inclusion (± SE)	3,19 (± 0,24)	3,04 (± 0,23)
Score moyen en fin d'étude ‡	3,92	4,60
Différence moyenne intra groupe	0,73 (± 0,25)	1,56 (± 0,29)
Différence moyenne entre groupes (IC 95%)	0,83 (0,07, 1,58)*	
Ecart entre les moyennes des moindres carrés (IC 95%)	0,65 (- 0,08, 1,39)†	

‡ : écart –type non précisé ; \* p=0,001 test de Wilcoxon ; † : p=0,0816 ANCOVA ajustée sur l'âge, la voie d'administration de l'estrogène, les centres et le taux de base d'activité sexuelle – normalité de la répartition des valeurs non respectée ; SE : écart type de la moyenne.

Ces deux études ont montré une différence significative entre INTRINSA et le placebo en termes de fréquence de toute activité sexuelle satisfaisante.

Critères secondaires de jugement :

Etude SM-1

Une différence statistiquement significative en faveur d'INTRINSA par rapport au placebo a été mise en évidence pour l'évolution des scores sous traitement concernant la partie du questionnaire PFSS sur le désir sexuel et le questionnaire PDS (cf tableau 4).

Tableau 4 : Etude SM-1- critères secondaires de jugement

	Placebo	INTRINSA
PFSS : différence moyenne intra groupe (± SE)*	n=269 6,90 (± 1,14)	n=269 11,85 (± 1,12)
PFSS : Ecart entre les moyennes des moindres carrés (IC 95%)	4,95 (2,13 ; 7,78) †	
PDS : différence moyenne intra groupe (± SE)*	n=266 -16,31 (± 1,66)	n=268 -23,55 (± 1,63)
PDS : Ecart entre les moyennes des moindres carrés (IC 95%)	-7,25 (-11,37 ; -3,12) †	

\* ajustée sur l'âge, la voie d'administration de l'estrogène, les centres et le taux de base d'activité sexuelle ; † p=0,0006 ANCOVA ajustée sur l'âge, la voie d'administration de l'estrogène, les centres et le taux de base d'activité sexuelle ;

## Etude SM-2

Une différence statistiquement significative en faveur d'INTRINSA par rapport au placebo a été mise en évidence pour l'évolution des scores sous traitement de la partie du questionnaire PFSS concernant le désir sexuel et pour l'évolution des scores sous traitement du questionnaire PDS (cf *tableau 5*).

Tableau 5 : Etude SM-2- critères secondaires de jugement

	Placebo	INTRINSA
PFSS : différence moyenne intra groupe ( $\pm$ SE)*	n=257 6,21 ( $\pm$ 1,24)	n=252 11,38 ( $\pm$ 1,23)
PFSS : Ecart entre les moyennes des moindres carrés (IC 95%)	5,17 (2,22 ; 8,12) †	
PDS : différence moyenne intra groupe ( $\pm$ SE)*	n=258 -18,27 ( $\pm$ 1,92)	n=254 -24,34 ( $\pm$ 1,91)
PDS : Ecart entre les moyennes des moindres carrés (IC 95%)	-6,08 (-10,63 ; -1,52) ‡	

\* ajustée sur l'âge, la voie d'administration de l'estrogène, les centres et le taux de base d'activité sexuelle ;  
† p=0,0006 ANCOVA ajustée sur l'âge, la voie d'administration de l'estrogène, les centres et le taux de base d'activité sexuelle ; ‡ : p=0,0091 ANCOVA ajustée sur l'âge, la voie d'administration de l'estrogène, les centres et le taux de base d'activité sexuelle

## 3.2. Tolérance

### 3.2.1. Etudes cliniques

Période en double aveugle

Le taux global d'événements indésirables, d'événements indésirables graves et de sorties d'essai liées à un événement indésirable ont été similaires dans les groupes INTRINSA et placebo des études SM1 et SM2. (cf *tableau 6*).

Tableau 6 : taux d'événements indésirables pendant la période en double aveugle

Etudes INTIMATE	SM-1		SM-2	
	Placebo n=279	INTRINSA n=283	Placebo n=266	INTRINSA n=266
Incidence globale des événements indésirables*	79,6%	77,7%	74,1%	74,4%
Evénements indésirables graves*	2,5%	2,5%	2,3%	1,9%
Sorties d'essai liées à un événement indésirable	6,8%	8,5%	8,3%	8,3%

\* % de patients ayant présenté au moins 1 événement indésirable

Deux événements indésirables graves ont été considérés comme possiblement liés au traitement dans le groupe INTRINSA : un accident ischémique transitoire et l'association de tachycardie, sueurs, diarrhée, nausées.

Dans une analyse groupée des études SM1, SM2 et de deux études de phase II comportant chacune un groupe placebo et un groupe traité par INTRINSA pendant 24 semaines<sup>6</sup>, le taux d'effets indésirables (relation de causalité possible ou probable) a été plus élevé dans le groupe traité par INTRINSA que dans le groupe placebo (26,8% vs 23,4%) ; cette différence était principalement due à un taux plus élevé d'événements indésirables androgéniques dans le groupe INTRINSA<sup>6</sup>.

<sup>6</sup> EPAR de INTRINSA <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/intrinsa/063406en6.pdf>

- Réactions cutanées

Les événements indésirables les plus fréquents ont été les réactions cutanées au site d'application (cf *tableau 7*).

Tableau 7 : réactions cutanées au site d'application pendant la période en double aveugle

Etudes INTIMATE	SM-1		SM-2	
	Placebo n=279	INTRINSA n=283	Placebo n=266	INTRINSA n=266
Réactions cutanées au site d'application*	39,1%	31,1%	28,9%	29,7%
Sévérité des réactions cutanées†				
Légère	80,5%	77,9%	77,4%	74,7%
Modérée	18,7%	18,9%	20,2%	21,8%
Sévère	0,8%	3,2%	2,4%	3,4%
Sorties d'essai liées à une réaction cutanée*	4,7%	3,2%	3,0%	2,6%

\* % de patients ayant eu au moins 1 événement indésirable ; † : % des réactions cutanées

- Evénements indésirables androgéniques :

Ils ont été plus fréquents dans le groupe placebo de l'étude SM1 et dans le groupe INTRINSA de l'étude SM2.

Le taux de sorties d'essai dues à ces événements indésirables a été plus élevé sous INTRINSA dans les 2 études (cf *tableau 8*). Une sortie d'essai a été motivée par une clitoromégalie. Cet effet a été régressif et considéré comme modéré par l'investigateur. Une autre sortie d'essai a été motivée par une raucité de la voix. Cet effet a été régressif et considéré comme sévère par l'investigateur.

Tableau 8 : événements indésirables androgéniques pendant la période en double aveugle

Etudes INTIMATE	SM-1		SM-2	
	Placebo n=279	INTRINSA n=283	Placebo n=266	INTRINSA n=266
Evénement indésirable androgénique quel qu'il soit*	15,8%	12,7%	11,3%	19,5%
Acné*	6,1%	6,0%	4,1%	7,5%
Alopécie*	3,2%	3,2%	2,6%	5,3%
Hirsutisme*	6,5%	5,7%	5,3%	9,0%
Raucité de la voix*	2,9%	2,5%	1,5%	3,0%
Sévérité des événements indésirables :				
Légère	96,2%	98,0%	97,5%	91,5%
Modérée	3,8%	2,0%	2,5%	7,0%
Sévère	0%	0%	0%	1,4%
Sorties d'essai liées à un événement indésirable androgénique	0,4%	1,1%	0,8%	2,3%

\* % de patients ayant eu au moins 1 événement indésirable

Le taux d'événements indésirables androgéniques (acné, alopécie, hirsutisme, et raucité de la voix) a été plus élevé sous INTRINSA (17,7%) que chez les femmes ayant reçu le placebo (14,4%) dans l'analyse groupée des études SM1, SM2 et de deux études de phase II<sup>6</sup>.



## Période ouverte des études SM1 et SM2

Pendant la période ouverte des études SM1 et SM2, les taux d'événements indésirables et d'événements indésirables graves ont été similaires dans les groupe de patientes précédemment traitées par INTRINSA et dans les groupe de patientes ayant précédemment reçu le placebo (cf *tableau 9*). La relation de causalité avec le traitement a été considérée comme douteuse pour tous les événements indésirables graves. Le taux de sorties d'essai dues à des événements indésirables a été plus élevé chez les patientes précédemment traitées par INTRINSA.

Tableau 9 : taux d'événements indésirables pendant la période ouverte

Etudes INTIMATE	SM-1		SM-2	
	Placebo→ INTRINSA n=229	INTRINSA→ INTRINSA n=220	Placebo→ INTRINSA n=189	INTRINSA→ INTRINSA n=199
Incidence globale des événements indésirables*	61,6%	65,0%	49,7%	50,3%
Événements indésirables graves*	1,3%	2,7%	2,1%	0,5%
Sorties d'essai liées à un événement indésirable	4,8%	6,4%	7,4%	10,6%

\* % de patients ayant eu au moins 1 événement indésirable

Le taux d'événements indésirables androgéniques et leur sévérité ont été similaires chez les patientes ayant précédemment reçu le placebo et chez celles précédemment traitées par INTRINSA ; cependant plus de patientes précédemment traitées par INTRINSA (2,4%) sont sorties d'essai pour hirsutisme que de patientes ayant reçu le placebo (1%)<sup>6</sup>.

### 3.2.2. Données de pharmacovigilance

Le RCP a été actualisé en avril 2008 : « l'hirsutisme était également fréquemment rapporté. La majorité de ces effets indésirables concernaient le menton et la lèvre supérieure, étaient d'intensité légère (> 90%) et avaient entraîné une sortie d'étude dans moins de 1% des cas. L'hirsutisme a été réversible chez la majorité des patientes. »

L'analyse des PSUR depuis la commercialisation d'INTRINSA est cohérente avec les effets indésirables observés lors des essais cliniques.

### 3.2.3. Plan de gestion de risque européen (PGR)

Ce plan comprend la réalisation d'études de sécurité d'emploi et un plan de minimisation des risques. Une enquête et 3 études de cohorte observationnelles ont pour but de surveiller les effets androgéniques, les effets inattendus et les prescriptions hors AMM.

Une étude de cohorte observationnelle européenne (étude EMPOWER) a pour but de collecter des informations sur des événements d'intérêt particulier : cancer du sein, cancers gynécologiques, tolérance cardiovasculaire, clitoromégalie, raucité de la voix.

### 3.2.4. Suivi national des prescriptions

En complément du PGR, l'Afssaps a mis en place une surveillance de pharmacovigilance renforcée avec suivi national.

### 3.3. Conclusion

Deux études randomisées en double aveugle versus placebo (SM-1 et SM-2) réalisées chez des femmes en ménopause chirurgicale recevant un traitement estrogénique ont montré une différence significative en faveur d'INTRINSA pour l'augmentation de la fréquence sur 4 semaines de toute activité sexuelle satisfaisante (SM-1 : 1,15 [0,54 ; 1,77] ; SM-2 : 0,83 [0,07, 1,58]). La quantité d'effet est minime et l'on peut s'interroger sur sa pertinence clinique.

Les principaux événements indésirables observés sous traitement pendant 28 à 52 semaines ont été des réactions au site d'application ainsi que des événements indésirables ; androgéniques (acné, alopecie, hirsutisme, raucité de la voix).

L'analyse groupée d'études en double aveugle<sup>6</sup> a montré un taux d'événements indésirables androgéniques (acné, alopecie, hirsutisme, et raucité de la voix) plus élevé sous INTRINSA que sous placebo.

Pendant la phase ouverte des études SM-1 et SM-2, les taux de sorties d'essai pour événement indésirable et en particulier pour événement indésirable androgénique ont été plus élevés chez les patientes traitées par INTRINSA pendant 52 semaines (sous INTRINSA pendant la période en double aveugle) que chez les patientes traitées pendant 28 semaines (sous placebo pendant la période en double aveugle).

La tolérance d'INTRINSA à plus long terme n'est pas connue, notamment sur le plan carcinologique, cardiovasculaire, métabolique et des effets indésirables androgéniques. INTRINSA fait l'objet d'un plan de gestion de risques européen et d'un suivi national des prescriptions.

## 4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### 4.1. Service médical rendu

La baisse du désir sexuel peut entraîner une altération de la qualité de vie.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.

Les études ayant testé l'efficacité d'INTRINSA ont montré une quantité d'effet significativement différente de celle du placebo. Toutefois cette quantité d'effet est minime et d'une pertinence clinique douteuse. Sous traitement pendant 24 à 52 semaines il a été constaté une augmentation de l'incidence globale des événements indésirables androgéniques qui peuvent se révéler pour certains peu réversibles à l'arrêt du traitement (avis d'expert). De plus, la tolérance à plus long terme d'INTRINSA n'est pas connue, notamment sur le plan carcinologique, cardiovasculaire, métabolique et des effets indésirables androgéniques. INTRINSA fait l'objet d'un plan de gestion de risques européen et d'un suivi national des prescriptions.

Le rapport efficacité/effets indésirables d'INTRINSA est faible (en particulier en raison du long terme).

Il n'existe pas d'alternative thérapeutique médicamenteuse.

En termes de santé publique et dans la mesure où le désir sexuel hypoactif ne revêt pas de caractère de gravité, le fardeau représenté par la baisse du désir sexuel chez les femmes ménopausées chirurgicalement est faible.

Cette pathologie ne constitue pas un besoin de santé publique.

La souffrance psychologique individuelle associée est toutefois, chez ces patientes, susceptible de retentir sur leur qualité de vie, en outre, déjà altérée par la pathologie ayant justifié l'hystérectomie et l'ovariectomie et l'acte chirurgical lui-même.

Les données disponibles ne permettent cependant pas d'évaluer l'impact attendu d'INTRINSA en termes d'amélioration de la qualité de vie et de tolérance à long terme.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité INTRINSA.

Une revue d'études d'efficacité de différentes spécialités de testostérone chez des femmes ménopausées ayant un DSH, publiée en 2005 a conclu à la possibilité d'un traitement par testostérone après élimination d'autres causes (physiques et psychologiques), bien qu'il n'ait pas été montré de relation entre le taux d'androgène endogènes et la fonction sexuelle chez les femmes ménopausées.

Une recommandation publiée en 2006 concernant les traitements androgéniques chez les femmes a déconseillé de porter un diagnostic de déficit en androgènes chez les femmes en raison de l'absence de syndrome clinique bien défini et de données concernant le taux de testostérone totale ou de testostérone libre pouvant être utilisées pour définir un tel déficit. Bien que des études à court terme aient montré une efficacité de la testostérone dans des populations sélectionnées telles que les femmes ayant une ménopause chirurgicale, son utilisation généralisée était déconseillée en raison d'une définition inadéquate des indications et de l'absence de données de sécurité à long terme (>1an). Les données de sécurité requises concernaient l'effet à long terme sur l'endomètre et le sein, la tolérance cardiovasculaire et les effets indésirables androgéniques.

La place d'INTRINSA dans la stratégie thérapeutique de la baisse de désir sexuel chez les femmes ayant une ménopause chirurgicale n'est donc pas clairement établie.

Au vu de tous ces éléments, la commission de la transparence considère que le service médical rendu par cette spécialité est insuffisant pour justifier sa prise en charge par la solidarité nationale.

### 4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Dans la classification ICD-10 de l'OMS<sup>7</sup>, les troubles sexuels sont définis comme l'incapacité pour un individu d'avoir le rapport sexuel qu'il souhaiterait. Le désir sexuel hypoactif (DSH) se caractérise par une baisse ou une perte de désir sexuel constituant un trouble physique primaire au même titre que la dyspareunie. Dans sa classification « Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM IV) », l'American Psychiatric Association<sup>8</sup> complète la définition de l'OMS en y ajoutant une dimension relationnelle et psychologique : le DSH constitue un sous-groupe de dysfonctionnement sexuel caractérisé par une diminution ou une absence (permanente ou récurrente) de pensées et fantasmes sexuels, et/ou de la réceptivité aux rapports sexuels, ce qui entraîne une souffrance psychologique personnelle et des difficultés relationnelles, notamment dans le couple.

La production des androgènes (testostérone et précurseurs) diminue de plus de 50 % après une ovariectomie bilatérale, que la femme soit antérieurement ménopausée ou pas. Chez certaines femmes, cette baisse des taux circulant de testostérone s'accompagne de troubles sexuels, dont le DSH<sup>9</sup>. Cependant, une étude transversale réalisée chez des femmes ménopausées (chirurgicalement ou non) n'a pas montré de relation clinique significative entre des concentrations d'androgènes basses et une baisse de l'activité sexuelle<sup>10</sup>.

Un rapport de la North American Society publié en 2005 a effectué une revue des études randomisées versus placebo ayant testé l'efficacité de différentes spécialités de testostérone chez des femmes ménopausées (naturellement ou après chirurgie) ayant un DSH<sup>11</sup>. Ce rapport mentionnait l'absence de lien clairement établi entre le taux d'androgènes endogènes et la fonction sexuelle chez les femmes ménopausées. Il concluait que les femmes ménopausées ayant une diminution du désir sexuel associé à une souffrance psychologique pouvaient être candidates à un traitement par testostérone, après élimination d'autres causes (facteurs physiques ou psychosociaux, médicaments). Le traitement par testostérone ne pouvait être recommandé en l'absence d'une estrogénothérapie associée en raison du manque de données et devait être administrée à la dose la plus faible et pour la durée la plus courte possible, la durée d'administration ne dépassant pas 6 mois dans la plupart des études.

Une recommandation concernant les traitements androgéniques chez les femmes a été publiée en 2006<sup>12</sup>. Cette recommandation déconseillait de porter un diagnostic de déficit en androgènes chez les femmes en raison de l'absence de syndrome clinique bien défini et de données concernant le taux de testostérone totale ou de testostérone libre pouvant être utilisées pour définir un tel déficit. Bien que des études à court terme aient montré une efficacité de la testostérone dans des populations sélectionnées telles que les femmes ayant une ménopause chirurgicale, son utilisation généralisée était déconseillée en raison d'une définition inadéquate des indications et de l'absence de données de sécurité à long terme (>1an). Les données de sécurité requises concernaient l'effet à long terme sur l'endomètre et le sein, la tolérance cardiovasculaire et les effets indésirables androgéniques.

Au total, les données disponibles ne permettent pas de situer clairement la place d'INTRINSA dans la stratégie thérapeutique de la baisse de désir sexuel chez les femmes ayant une ménopause chirurgicale.

---

<sup>7</sup> Organisation Mondiale de la Santé. International Statistical Classification of Diseases and Related health Problems, 10<sup>ème</sup> revision (ICD-10). Genève, Suisse. 2003

<sup>8</sup> Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders DSM-IV-R. 4<sup>th</sup> ed. Washington DC: American Psychiatric Association. 2003

<sup>9</sup> Plouffe LJ et al. The role of androgene in menopausal hormone replacement therapy. In : Comprehensive management of menopause. New-york. Springer-verlag ; 1994 : 297-308.

<sup>10</sup> Davis SR et al. Circulating androgen levels and self-reported sexual function in women. JAMA 2005;294: 91-96.

<sup>11</sup> North American Menopause Society. The role of testosterone therapy in postmenopausal women: position statement of North American Menopause Society. Menopause. 2005 ; 12(5) : 496-511.

<sup>12</sup> Wierman M.E., Basson R. *et al.* Androgen therapy in women : an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2006 ;91:3697-710.

#### **4.4. Recommandations de la commission de la transparence**

Avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans les indications et posologies de l'AMM.